



① BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 56 983 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
A 61 L 29/00
A 61 L 27/00
A 61 F 2/04
A 61 M 29/00

⑳ Aktenzeichen: 198 56 983.1
㉒ Anmeldetag: 10. 12. 98
㉔ Offenlegungstag: 30. 12. 99

DE 198 56 983 A 1

⑥ Innere Priorität:
198 28 245. 1 25. 06. 98

⑦ Anmelder:
BIOTRONIK Meß- und Therapiegeräte GmbH & Co.
Ingenieurbüro Berlin, 12359 Berlin, DE

⑦a Vertreter:
Patentanwälte Rau, Schneck & Hübner, 90402
Nürnberg

⑦b Erfinder:
Bolz, Armin, Dr., 91052 Erlangen, DE; Popp,
Thomas, 90443 Nürnberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤a Implantierbare, bioresorbierbare Gefäßwandstütze, insbesondere Koronarstent
- ⑤b Eine implantierte bioresorbierbare Gefäßwandstütze, insbesondere Koronarstent, bestehend aus einer sich im Körper ohne schädliche Auswirkungen auf den Implantat-Träger zersetzenden Metall-Materialkombination. Letztere kann als Legierung oder galvanisches Lokalelement ausgebildet sein.

DE 198 56 983 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine implantierbare, bioresorbierbare Gefäßwandstütze, insbesondere einen Koronarstent.

Zum Hintergrund der Erfindung ist festzuhalten, daß sogenannte "Gefäßwandstützen" oder – wie sie im Fachjargon genannt werden – "Stents" zur Therapie von Stenosen, also krankhaft verengten Passagen eines Koronargefäßes eingesetzt werden. Dazu wird ein solcher Koronarstent mittels eines Katheters transvenös in den Körper eingeführt und durch das Gefäßsystem an die Problemstelle im Herzen vorgeschoben. In diesem Zustand des Einführens und Vorschiebens darf der Stent für eine ausreichende Beweglichkeit einen Außendurchmesser von lediglich etwa 1 mm aufweisen. Ist die stenotische Koronargefäß-Passage erreicht, wird der Stent dauerhaft aufgeweitet, um die Stenose zu beheben. Dazu wird der Stent mittels des Katheters, auf dem er eingeführt wurde, unter plastischer Verformung bis auf einen Durchmesser von etwa 4 mm radial aufgeweitet. Zu diesem Zweck ist der Katheter als Ballonkatheter ausgeführt, bei dem der den Stent tragende Längsabschnitt durch Anlegen eines Überdrucks mittels Kochsalzlösung ähnlich einem Luftballon dilatiert wird.

Herkömmliche implantierte Stents bestehen aus einem für den medizinischen Einsatz geeigneten Metallmaterial, das gegebenenfalls zur Vermeidung thrombotischer Probleme mit einer antikoagulative wirkenden Beschichtung versehen sein kann. Nachteil bei solchen dauerhaft implantierten Stents ist die nachweislich auftretende permanente Reizung des den Stent umgebenden Gewebes, da er die durch den Herzschlag verursachten Biegebewegungen des von ihm gestützten Koronargefäßes aufgrund seiner Steifigkeit nicht nachvollzieht.

Ferner ist darauf hinzuweisen, daß zur Aufweitung einer Stenose die Unterstützung durch den Stent in der Regel nur über einen Zeitraum von einigen Monaten erforderlich ist. Danach bliebe die von der Stenose betreffende Gefäßpartie auch ohne Unterstützung offen.

Zur Behebung der vorgenannten Probleme wurde bereits vorgeschlagen, Stents aus bioresorbierbaren Materialien herzustellen, die im Körper im Verlauf weniger Monate zersetzt werden. Ein Herstellungsverfahren für solche bioresorbierbaren Koronarstents ist z. B. aus der DE 195 39 449 A1 bekannt. Dort wird aus einer viskosen Lösung von Poly-Beta-Hydroxy-Buttersäure als bioresorbierbaren Polymermaterial in einem Lösungsmittel durch sukzessives, schichtweises Aufbringen der Polymerlösung auf einen Positiv-Formkern in mehreren Schritten durch Abscheiden des Polymermaterials unter Abdampfen des Lösungsmittels und unter zumindest teilweiser Anlösung der vorher abgeschiedenen Schicht ein in seiner Polymerstruktur homogener Stenterohling aufgebaut. Dieser wird vom Positiv-Formkern abgezogen und zur Endformgebung des Stents nachbearbeitet.

Bioresorbierbare Koronarstents aus Polymermaterialien weisen zwar die gewünschte biologische Resorbierbarkeit und Körperverträglichkeit auf.

Probleme bereiten jedoch die oft unzureichenden mechanischen Eigenschaften, wie beispielsweise eine mangelnde plastische Verformbarkeit dieses Stents. Dies führt bei der Dilatation auf immerhin den 4fachen Durchmesser zu einer Ribbildung mit der Folge einer herab gesetzten mechanischen Stabilität und zu einer hohen Rückverformung. Letzteres bedeutet, daß für einen Enddurchmesser von 4 mm die maximale Aufweitung deutlich darüber liegen muß. Dies wiederum führt zu einer weiter erhöhten Ribbildung mit entsprechender Destabilisierung des Stents.

Zur Lösung der vorstehenden Problematik sieht die Erfin-

dung laut Patentanspruch 1 vor, die Gefäßwandstütze aus einer sich im Körper ohne schädliche Auswirkungen auf den Implantat-Träger zersetzenden Metall-Materialkombination herzustellen. Die Metall-Materialkombination ist dabei so auszulegen, daß sich das Material der Gefäßwandstütze mit einer bestimmten Zersetzungsrate und ohne die Produktion von körperschädlichen Zersetzungsprodukten auflöst. Eine derartige Gefäßwandstütze vereint also die vorteilhaften mechanischen Eigenschaften von Metall-Stents mit der Bioresorbierbarkeit von Stents auf Polymer-Basis.

In einer ersten grundsätzlichen Ausführungsform der Erfindung ist die Metall-Materialkombination als Metall-Legierung ausgelegt, wobei durch die Auswahl der Legierungspartner – wie im folgenden noch näher erläutert wird – die Voraussetzung der körperverschmelzbaren Zersetzung erreicht wird. Die Metall-Legierung hat also mithin aus einer Materialkombination zu bestehen, die sich im Körper verhältnismäßig schnell – also in einer Zeitspanne von einigen Monaten – in unschädliche Bestandteile zersetzt, was mit dem anschaulichen Begriff der "körperverschmelzbaren Korrosion" zu umschreiben ist.

Um eine entsprechend gleichmäßige Korrosion zu erreichen, besteht eine solche Legierung aus einer Komponente A, die sich mit einer schützenden Oxidschicht überzieht. Diese Komponente A ist aus einem oder mehreren Metallen der Gruppe Magnesium, Titan, Zirkon, Niob, Tantal, Zink oder Silizium ausgewählt. Um eine gleichmäßige Auflösung der genannten Oxidschicht zu erreichen, wird der Legierung ferner eine Komponente B zugesetzt, die eine ausreichende Löslichkeit in Blut oder interstitieller Flüssigkeit besitzt, wie Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Eisen oder Mangan.

Die vorstehenden Elemente eignen sich deswegen, weil sie entweder ohnehin im menschlichen Körper vertreten sind – wie Magnesium, Zink, Natrium, Kalium, Calcium, Eisen und Mangan – oder als nichttoxisch bekannt sind – wie Titan, Zirkon, Niob, Tantal, Silizium und Lithium. Die Kombination einer passivierenden und einer löslichen Komponente ermöglicht dabei eine zeitgerechte, gleichmäßige Zersetzung in körperverschmelzbare Abbauprodukte. Die Korrosionsgeschwindigkeit kann über das Verhältnis der beiden Komponenten eingestellt werden.

Die Legierung ist in besonders bevorzugter Weise so zusammenzusetzen, daß die Korrosionsprodukte lösliche Salze, wie Natrium-, Kalium-, Calcium-, Eisen- oder Zinksalze sind oder unlösliche Korrosionsprodukte, wie Titan-, Tantal- oder Nioboxid als kolloide Partikel entstehen. Die Korrosionsgeschwindigkeit wird dabei über die Zusammensetzung so eingestellt, daß Gase, wie Wasserstoff, der bei der Korrosion von Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium oder Zink entsteht, sich physikalisch lösen und keine makroskopischen Gasblasen bilden.

Als mögliche Legierung kann ferner beispielsweise eine aus der Luftfahrt bekannte, sogenannte Superleicht-Legierung aus Lithium und Magnesium eingesetzt werden, die bei dem vorstehend genannten Einsatzgebiet allerdings hinsichtlich großer Dauerhaltbarkeit und geringer Reaktionsfreudigkeit optimiert ist. Das Magnesium-Lithium-Verhältnis liegt in der Größenordnung von 60 : 40, wobei die Dauerhaltbarkeit über die Zugabe weiterer Komponenten, wie Zink, oder die Begasung durch Wasserstoff erhöht wird. Auch werden spezielle Schmelz- und Schmiedeverfahren zur Erhöhung der Dauerhaltbarkeit angewendet.

Für die Umsetzung der vorliegenden Erfindung können Lithium, Magnesium-Legierungen eingesetzt werden, die bei herkömmlicher Behandlung und in der Körpersphäre eine geringere Dauerhaltbarkeit besitzen. Als Zersetzungsprodukte sind Lithium- und Magnesium-Hydroxid zu erwar-

ten, die beide als nicht-toxisch und körpervertäglich zu betrachten sind.

Eine Problematik bei der geschilderten Lithium-Magnesium-Legierung liegt darin, daß die Zersetzungsprodukte Lithium-Hydroxid und Magnesium-Hydroxid schwer löslich sind und sich unter Kohlendioxidaufnahme zu den ebenfalls schwer löslichen Karbonaten umsetzen. Insbesondere Lithium-Hydroxid ist dabei sehr voluminös. Die Korrosionsprodukte schlagen sich folglich als Krusten auf dem Stent nieder, die ein vielfaches des Stentvolumens einnehmen können.

Insoweit sind andere Legierungskombinationen besser geeignet, beispielsweise ein Natrium-Magnesium-Legierung. Da Natrium-Hydroxid als Korrosionsprodukt eine hohe Löslichkeit besitzt, zersetzt sich diese Legierung ohne voluminöse Krusten. Natrium geht in Lösung und Magnesium-Hydroxid bildet einen feinen Niederschlag, der gefahrlos in die sich bildende Gefäßhaut, die sogenannte Intima, eingelagert werden kann.

Neben der Realisierung der Metall-Materialkombination in Form einer Metallegierung kann in einer weiteren grundsätzlichen Ausführungsform die Metall-Materialkombination als elektrochemisches Lokal-Element ausgelegt sein. Dieses besteht einerseits aus einem den Körper der Gefäßwandstütze bildenden, im wesentlichen reinen ersten Metall und andererseits aus einer damit in Kontakt stehenden Lokalelektrode aus einem zweiten Metall. Letztere bildet mit dem Stützenkörper ein Lokal-Element, bei dem das Potential des Stützenkörpers entsprechend der elektrochemischen Spannungsreihe verschoben ist. Die entstehende Kontaktspannung verursacht den Korrosionsprozeß des Stentkörpers. Die Korrosionsrate und damit die Zersetzungszeit des Stents kann über die Größe der Kontaktfläche zwischen dem korrodierbaren Stentkörper und der damit verbundenen Lokalelektrode bzw. über die Auswahl des Partnerelementes selbst gesteuert werden.

Gemäß zweier alternativer Ausführungsformen kann das Partnerelement als Beschichtung auf dem Stützenkörper oder als eigenständiges, an dem Stützenkörper angebrachtes, beispielsweise daran angeschweißtes Metallteil ausgebildet sein. Im letzteren Fall können die Lokalelektroden in einer typischen Doppelfunktion auch als Röntgenmarker dienen.

Im folgenden wird die Erfindung in zwei bevorzugten Ausführungsbeispielen näher erläutert:

Beispiel 1

Es wird ein bioresorbierbarer Metallstent aus einer Legierung hergestellt, bei der die Komponente A aus Zink und die Komponente B aus Calcium besteht. Das Gewichtsverhältnis von Zink zu Calcium beträgt dabei mindestens 21 : 1. Bei dieser Zn-Ca-Legierung handelt es sich um eine Legierung, bei der die Korrosionsprodukte beider Komponenten als lösliche Salze anfallen, was besonders vorteilhaft für die vorliegende Anwendung ist. Calcium-Hydroxid besitzt dabei eine so hohe Löslichkeit, daß bei langsamer Korrosion über mehrere Wochen oder Monate das Löslichkeitsprodukt nicht überschritten wird. Das Calcium-Hydroxid wird also in gelöster Form vom Blut abtransportiert und verstoffwechselt. Die Korrosionsgeschwindigkeit wird im übrigen über das Verhältnis der beiden Komponenten eingestellt, was über einfache Versuche ermittelbar ist.

Um die mechanischen Eigenschaften, wie Duktilität, Härte und Zugfestigkeit, des Metallstents zu verbessern, können entsprechende Legierungsbestandteile in geringer Konzentration zugesetzt werden. Beispielsweise könnte ist der Legierung das Nichtmetall Phosphor im Prozentbereich

zugegeben werden.

Beispiel 2

Bei einem bioresorbierbaren Metallstent besteht der Stützenkörper aus reinem Zink, das sich – wie galvanische Versuche zeigen – bei externen Strömen von einigen mA ohne Gasentwicklung und ohne Oxidbildung auflöst, wie dies für korrodierbare Metallstents anzustreben ist.

Zur Erzeugung eines solchen "externen" Stromes ist nun ein Lokal-Element z. B. in Form einer Goldelektrode galvanisch oder durch Laserschweißen auf dem Stent angebracht und führt als Lokalelektrode zusammen mit dem Stützenkörper zu einer Kontaktspannung, da die Goldelektrode näherungsweise das Potential der Zinkelektrode annimmt und das Potential der Zinkelektrode geringfügig positiver wird. Es folgt ein entsprechender Strom, der zur aktiven Zinkauflösung führt. An der Goldelektrode fließen entsprechende kathodische Ströme. Der Austauschstrom insgesamt wird wegen der geringen kathodischen Ströme der Goldelektrode von der Fläche der Goldelektrode bestimmt. Über diesen Mechanismus kann die Korrosionsrate also über die Fläche des Lokal-Elementes eingestellt werden.

Wie Versuche gezeigt haben, stellt sich bei einem Gold-Lokal-Element auf Zink ein Austauschstrom nach wenigen Minuten ein, der über mehrere Tage konstant bleibt. Insofern ist eine konstante Korrosionsrate erzielbar, wobei beispielsweise ein 10 mg schwerer Stent bei 10 µA Korrosionsstrom sich in zirka 30 bis 40 Tagen auflösen wird.

Patentansprüche

1. Implantierbare, bioresorbierbare Gefäßwandstütze, insbesondere Koronarstent, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gefäßwandstütze aus einer sich im Körper ohne schädliche Auswirkungen auf den Implantat-Träger zersetzenden Metall-Materialkombination besteht.
2. Gefäßwandstütze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Metall-Materialkombination als Metall-Legierung ausgelegt ist, die mindestens aus einer ersten Komponente, die eine schützende Passivierungsschicht bildet, und aus einer zweiten Komponente besteht, die eine ausreichende Korrosion der Legierung gewährleistet.
3. Gefäßwandstütze nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Komponente aus einem oder mehreren Metallen aus der Gruppe Magnesium, Titan, Zirkon, Niob, Tantal, Zink oder Silizium und die zweite Komponente aus einem oder mehreren Metallen aus der Gruppe Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Mangan oder Eisen ausgewählt sind.
4. Gefäßwandstütze nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile der Metall-Legierung so ausgewählt sind, daß die Korrosionsprodukte als lösliche Salze oder sehr feine Partikel oder kolloide Partikel entstehen.
5. Gefäßwandstütze nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile der Metall-Legierung so ausgewählt sind, daß sie mit einer solchen Geschwindigkeit korrodieren, daß die bei der Korrosion entstehenden Gase sich physikalisch in der die Gefäßwandstütze beaufschlagenden Körperflüssigkeit lösen.
6. Gefäßwandstütze nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Legierung als korrosionshemmende Komponente A Zink enthält.
7. Gefäßwandstütze nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Legierung eine Zink-Calcium-

Legierung ist.

8. Gefäßwandstütze nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von Zink zu Calcium in der Legierung mindestens 21 : 1 beträgt.

9. Gefäßwandstütze nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Legierung zur Korrosionshemmung mit Wasserstoff begast ist.

10. Gefäßwandstütze nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Legierung das Nichtmetall Phosphor zugesetzt ist.

11. Gefäßwandstütze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Metall-Materialkombination als elektrochemisches Lokal-Element ausgelegt ist, das einerseits durch den Körper der Gefäßwandstütze aus einem im wesentlichen reinen ersten Metall und andererseits durch eine damit in Kontakt stehende, zu einer Kontaktspannung führenden Lokalelektrode aus einem zweiten Metall gebildet ist.

12. Gefäßwandstütze nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Lokalelektrode als Beschichtung auf dem Stützenkörper ausgebildet ist.

13. Gefäßwandstütze nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Lokalelektrode als an dem Stützenkörper angebrachtes, insbesondere daran angeschweißtes Metallteil ausgebildet ist.

14. Gefäßwandstütze nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Stützenkörper aus Zink besteht.

15. Gefäßwandstütze nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Lokalelektrode aus einem Edelmetall, insbesondere Gold, Platin oder Iridium besteht.

16. Gefäßwandstütze nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die die Lokalelektrode bildende Beschichtung durch Galvanisierung oder Sputtern aufgebracht ist.

BEST AVAILABLE COPY